

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

УДК 616.12-008:612.017.2]:616-092.4

### ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА АКТИВНОСТЬ АТФ- ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ СОСУДОВ СЕРДЦА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Беляева Л.Е., Лигецкая И.В., Павлюкевич А.Н., Лазуко С.С.*

УО «Витебский государственный медицинский университет»

**Введение.** Развитие беременности в неблагоприятных условиях приводит к микроструктурным поражениям миокарда потомства и к нарушению метаболических путей в сердце, что создает предпосылки для ограничения приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы в целом у пренатально стрессированных организмов [1, 2]. Нами было показано нарушение тонуса коронарных сосудов у 3-месячных крыс, перенесших пренатальный стресс, обусловленное изменением образования оксида азота различными изоформами NO-синтазы [3]. Однако, помимо оксида азота, тонус коронарных сосудов регулируют и другие активные «участники». Так, при физической нагрузке  $K_{ATP}$ -каналы обеспечивают адаптацию коронарного кровотока к возросшим метаболическим потребностям миокарда: при дефиците АТФ эти каналы активируются и происходит гиперполяризация мембраны сосудистых гладкомышечных клеток, что обеспечивает расширение коронарных артерий [4]. Особенности функционирования  $K_{ATP}$ -каналов в сосудах сердца организмов, перенесших пренатальный стресс, неизвестны, поэтому **целью исследования** было выяснение характера функциональной активности  $K_{ATP}$ -каналов в сердцах, изолированных из организмов 5-месячных крыс, матери которых подвергались действию на организм стрессоров во время беременности.

**Материал и методы.** Самцов и самок высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем косвенно свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали группы «контроль» и «стресс», который моделировали в соответствии с методикой, описанной ранее [3]. У наркотизированного нембуталом (60 мг/кг, внутривенно) 5-месячного потомства изолировали сердце и перфузировали его по Лангендорфу раствором Кребса-Хензелята при объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 6, 8, и 10 мл/мин., регистрируя коронарное перфузионное давление (КПД). При ОСКП, составлявшей 10 мл/мин., в раствор вводили блокатор  $K_{ATP}$ -каналов глибенкламид («Sigma», USA) в концентрации 10 мкМ и рассчитывали прирост КПД от исходного. Цифровые результаты обрабатывали с помощью программы «Статистика 10.0», представляли в виде Me (15%; 85%) и сравнивали их с применением U-критерия Манна-Уитни для независимых групп, считая различия статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При ОСКП 6 и 8 мл/мин. статистически значимых отличий КПД в сердцах, изолированных из организмов крыс, родившихся у самок групп «контроль» и «стресс», обнаружено не было. В сердцах, изолированных из организмов пренатально стрессированных крыс-самок, КПД при ОСКП 10 мл/мин. было на 25,3% меньше, чем КПД в сердцах крыс-потомства контрольной группы аналогичного пола ( $p = 0,045$ ), что свидетельствует о возможном ослаблении базального тонуса сосудов сердца таких животных. Блокада  $K_{ATP}$ -каналов с помощью глибенкламида при ОСКП 10 мл/мин. сопровождалось приростом КПД в сердцах потомства контрольных крыс,

который у самок и самцов составлял 37,75 (30,20; 51,00) и 37,85 (33,50; 48,80) мм рт. ст., соответственно. Блокада этих же каналов в сердцах пренатально стрессированных самок сопровождалась статистически более значимым приростом КПД (на 36,1%,  $p=0,01$ ), по сравнению с таковым в сердцах контрольного потомства-самок такого же возраста. В то же время, в сердцах, выделенных из организмов 5-месячного пренатально стрессированного потомства-самцов, при использовании глибенкламида прирост КПД, напротив, был меньше (на 26,3%,  $p=0,0005$ ), по сравнению с таковым в сердцах самцов-потомства контрольных крыс. Таким образом, у половозрелых 5-месячных пренатально стрессированных крыс активность АТФ-чувствительных калиевых каналов имеет половые особенности: повышается у самок и снижается – у самцов. Повышение активности АТФ-чувствительных калиевых каналов у самок крыс, родившихся от матерей, беременность у которых протекала в неблагоприятных условиях, является, по-видимому, защитным механизмом, позволяющим противостоять возможной вазоконстрикции, обусловленной, в частности, дефицитом оксида азота. Недостаточную активность  $K_{ATP}$ -каналов у самцов можно объяснить развитием окислительного стресса, факт наличия которого у пренатально стрессированных самцов косвенно подтверждается увеличением интенсивности максимальной вспышки хемилюминисценции сыворотки крови таких животных [10] с последующим окислением «редокс-сенсоров» в структуре АТФ-чувствительных калиевых каналов и нарушением их активности.

**Выводы.** Степень прироста коронарного перфузионного давления в сердцах, изолированных из организмов 5-месячных пренатально стрессированных крыс при ингибировании АТФ-чувствительных калиевых каналов имеет половые различия. У самцов активность этих каналов в сосудах сердца снижается, что при изменении баланса между коронароконстрикторными и дилататорными влияниями может способствовать развитию эпизодов ишемии миокарда. У пренатально стрессированных 5-месячных самок активность  $K_{ATP}$ -каналов, напротив, возрастает.

#### **Литература:**

1. A transcriptomic model of postnatal cardiac effects of prenatal maternal cortisol excess in sheep / A. Antolic [et al.] // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 816.
2. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats / L. Chen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2018. – Vol. 124, №4. – P. 821–830.
3. Влияние пренатального стресса на активность индуцибельной NO-синтазы в сердцах крыс-самцов / Л.Е. Беляева [и др.] // *Новости медико-биол. наук.* – 2017. – Т. 16, №1. – С. 126–130.
4. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle / J.M. Quayle [et al.] // *Physiol. Rev.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1165–1232.
5. Беляева, Л.Е. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови половозрелого потомства крыс, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях [Электронный ресурс] / Л.Е. Беляева, А.Н. Федченко, В.А. Куликов // *Кислород и свободные радикалы : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. / отв. ред. В. В. Зинчук. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 3 Mb).* – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 12–14.